

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
10 juillet 2003 (10.07.2003)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 03/055472 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> :

**A61K 31/07**, 31/19,

31/20, A61P 17/00, A61K 7/48, 7/06

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR02/04233

(22) Date de dépôt international :

9 décembre 2002 (09.12.2002)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

0116747 21 décembre 2001 (21.12.2001) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **GAL-  
DERMA RESEARCH & DEVELOPMENT, SNC**  
[FR/FR]; 635, route des Lucioles, Sophia-Antipolis,  
F-06560 Valbonne (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : **ORSONI,  
Sandrine** [FR/FR]; Les Jardins de Mandelieu, 522, rue  
de Boeri, F-06210 Mandelieu (FR). **WILLCOX, Nathalie**  
[FR/FR]; 893, chemin de la Siagne, 06460 Saint Vallier de  
Thiery, FRANCE (FR).

(74) Mandataire : **L'OREAL**; Christophe Andral - D.I.P.I., 6,  
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy Cedex (FR).

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK,  
LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,  
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,  
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,  
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet  
eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet  
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,  
FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR),  
brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,  
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

*En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.*

(54) Title: GEL COMPRISING AT LEAST A RETINOID AND BENZOYL PEROXIDE

(54) Titre : GEL COMPRENANT AU MOINS UN RETINOIDE ET DU PEROXYDE DE BENZOYLE

(57) Abstract: The invention concerns a composition comprising, in a physiologically acceptable medium, at least a retinoid, dispersed benzoyl peroxide and at least a pH-independent gelling agent, the method for preparing same and use thereof in cosmetics and dermatology.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinol, du peroxyde de benzoyle dispersé et au moins un gélifiant pH-indépendant, à son procédé de préparation et à son utilisation en cosmétique et en dermatologie.

WO 03/055472 A1

## GEL COMPRENANT AU MOINS UN RETINOIDE ET DU PEROXYDE DE BENZOYLE

L'invention se rapporte à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinol, du peroxyde de benzoyle dispersé et au moins un gélifiant pH-indépendant.

5

L'utilisation de plusieurs classes de principes actifs est un outil thérapeutique auquel il est fréquemment fait recours, notamment pour le traitement de désordres dermatologiques.

En effet, il est connu d'utiliser dans le traitement des dermatites, des corticostéroïdes comme par exemple l'hydrocortisone, le miconazole ou le valérate de betaméthasone, des antihistaminiques (ex. mizolastine) et/ou des agents kératolytiques comme l'acide salicylique. Différents antifongiques comme les dérivés allylamines, les triazoles, les antibactériens ou antimicrobiens comme par exemple les antibiotiques, les quinolones et les imidazoles, sont également classiquement associés dans le traitement de maladies dermatologiques. Les peroxydes, les vitamines D et les rétinoïdes sont également décrits pour le traitement topique de diverses pathologies liées à la peau ou les muqueuses, en particulier l'acné.

15

La combinaison de plusieurs traitements locaux (antibiotiques, rétinoïdes, peroxydes, zinc) est également utilisée en dermatologie pour permettre d'augmenter l'efficacité des principes actifs et de diminuer leur toxicité (Cunliffe W.J., *J. Dermatol. Treat.*, 2000, 11 (suppl2), S13-S14).

20

L'application multiple de différents produits dermatologiques peut être assez lourde et astreignante pour le patient.

On comprend donc l'intérêt de chercher à obtenir un nouveau traitement efficace sur les affections dermatologiques dans une composition stable offrant une bonne cosméticité, permettant une application unique et une utilisation agréable pour le patient.

25

Parmi cette panoplie de thérapeutiques proposée à l'homme du métier, rien ne l'encourageait à associer, dans la même composition, le peroxyde de benzoyle et un rétinol.

30 Toutefois, la formulation d'une telle composition pose plusieurs problèmes.

Tout d'abord, l'efficacité du peroxyde de benzoyle est liée à sa décomposition lorsqu'il est mis en contact avec la peau. En effet, ce sont les propriétés oxydantes des radicaux libres produits lors de cette décomposition qui conduisent à l'effet désiré. Aussi, afin de maintenir au peroxyde de benzoyle une efficacité optimale, il est important de prévenir sa décomposition avant utilisation, c'est à dire durant le stockage.

35

Or le peroxyde de benzoyle est un composé chimique instable qui rend difficile sa formulation dans des produits finis.

- La solubilité et la stabilité du peroxyde de benzoyle ont été étudiées par Chellquist *et al.* dans l'éthanol, le propylène glycol et différents mélanges de polyéthylène glycol 400 (PEG 400) et d'eau (Chellquist E.M. et Gorman W.G., *Pharm. Res.*, 1992, Vol 9: 1341-1346). Le peroxyde de benzoyle est particulièrement soluble dans le PEG400 et l'éthanol comme le montre le tableau suivant :

Solvant	Solubilité du peroxyde de benzoyle (mg/g)
PEG 400	39.6
Ethanol	17.9
Propylène Glycol	2.95
Propylène Glycol / Eau (75 :25)	0.36
Glycérine	0.15
Eau	0.000155

10

Ce document précise par ailleurs que la stabilité du peroxyde de benzoyle est fortement influencée par la composition chimique de la formulation et par la température de stockage. Le peroxyde de benzoyle est extrêmement réactif et se dégrade en solution à basse température en raison de l'instabilité de sa liaison peroxyde.

- Les auteurs constatent ainsi que le peroxyde de benzoyle en solution se dégrade plus ou moins rapidement dans tous les solvants étudiés en fonction du type de solvant et de sa concentration.

Les temps de dégradation du peroxyde de benzoyle dans le PEG 400 (0.5 mg/g), dans l'éthanol et dans le propylène glycol sont respectivement de 1,4 , 29 et 53 jours à 40°C.

- Une telle dégradation ne permet pas la préparation d'un produit destiné à la vente.

Il est connu par ailleurs que le peroxyde de benzoyle est plus stable dans l'eau et le propylène glycol lorsqu'il est en suspension (ie sous forme dispersée), puisqu'il n'est pas dégradé après 90 jours de conservation dans ces solvants.

- Ainsi, pour limiter le problème d'instabilité rapide du peroxyde de benzoyle en solution, il s'est avéré avantageux de formuler le peroxyde de benzoyle sous forme dispersée. Cependant, ce type de formulation n'est pas totalement satisfaisante dans la mesure où on constate toujours une dégradation du peroxyde de benzoyle dans le produit fini.

Une autre difficulté à surmonter pour la préparation d'une composition comprenant à la fois du peroxyde de benzoyle et un rétinol est que la plupart des rétinoïdes est particulièrement sensible à l'oxydation naturelle, à la lumière visible et aux ultra-violets, et le peroxyde de benzoyle étant un oxydant fort, la compatibilité chimique de ces composés dans une même formulation pose de nombreux problèmes de stabilité du point de vue physique et chimique.

Une étude de stabilité de deux rétinoïdes a été réalisée en combinant deux produits commercialisés, l'un contenant un rétinol (trétinoïne ou adapalène) et le second à base de peroxyde de benzoyle (*B. Martin et al., Br.J.Dermatol. (1998) 139, (suppl.52), 8-11*).

La présence de la formulation à base de peroxyde de benzoyle provoque une dégradation très rapide des rétinoïdes sensibles à l'oxydation : on mesure que 50% de la trétinoïne se dégrade en 2 heures, et 95% en 24 heures. Dans la composition dans laquelle le rétinol est l'adapalène, aucune dégradation de l'adapalène n'a été mesurée pendant 24 heures. Cette étude confirme que le peroxyde de benzoyle se dégrade et dégrade les rétinoïdes sensibles à l'oxydation au cours du temps en relarguant progressivement de l'acide benzoïque dans des produits finis.

Par contre, aucune indication n'est faite quant à la stabilité physique des deux compositions mises en présence, ni sur l'activité thérapeutique susceptible d'être obtenue *in fine* par la combinaison des deux principes actifs dans la même composition.

Rien n'incitait à associer ces deux agents actifs afin d'obtenir une composition stable de type gel sachant qu'il était usuellement connu que la présence du peroxyde de benzoyle déstabilisait chimiquement et physiquement ce type de composition.

Or il est clair que la dégradation du peroxyde de benzoyle et des rétinoïdes n'est pas souhaitable dans la mesure où elle nuit à l'efficacité de la composition les contenant.

Par ailleurs, un produit fini, en particulier lorsqu'il s'agit de compositions pharmaceutiques ou cosmétiques, doit conserver tout au long de sa durée de vie. Des critères physico-chimiques précis permettant de garantir sa qualité pharmaceutique ou cosmétique, respectivement. Parmi ces critères, il est nécessaire que les propriétés rhéologiques soient conservées. Elles définissent le comportement et la texture de la composition lors de l'application, mais aussi les propriétés de libération du principe actif [Rapport commission SFSTP 1998] et l'homogénéité du produit lorsque les principes actifs y sont présents à l'état dispersé.

En particulier, la formulation en gel du peroxyde de benzoyle et d'un rétinol est avantageuse pour les traitements topiques, tels que celui de l'acné, car elle évite notamment de laisser subsister un toucher gras sur la peau.

Or, une autre difficulté à surmonter pour la préparation d'une composition comprenant notamment du peroxyde de benzoyle, lorsqu'elle se trouve sous forme de gel, est que les gélifiants sont déstabilisés par l'acide benzoïque libéré lors de la dégradation du peroxyde de benzoyle.

En effet, les agents épaississants les plus couramment utilisés pour la formulation de ces compositions avec du peroxyde de benzoyle sont les polymères d'acide acrylique (Carbomer) et les celluloses seules ou associées à des silicates.

Or, l'utilisation de carbomères dans des compositions de type gel aqueux ne donne pas de bons résultats en terme de stabilité chimique du peroxyde de benzoyle et en terme de stabilité rhéologique. Comme décrit par Bollinger (Bollinger, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, vol 5), il a été observé une perte de 5 à 20% de peroxyde de benzoyle au bout de 2 mois à 40°C selon le neutralisant du carbomère utilisé. De plus, la libération d'acide benzoïque provoque la dépolymérisation des carbomères, donnant une chute de viscosité pouvant entraîner un déphasage.

Dans d'autres gels constitués d'un mélange d'hydroxypropylcellulose et de silicate d'aluminium et de magnésium, on observe également une chute de viscosité au cours du temps qui entraîne une sédimentation des actifs en suspension et une hétérogénéité de la dispersion dans le produit fini.

Cette instabilité des gels de peroxyde de benzoyle nuit à leur efficacité et à leur cosméticité.

Il reste donc le besoin de disposer d'une composition gélifiée physiquement stable contenant du peroxyde de benzoyle et un rétinol.

Or, la Demanderesse a réalisé de façon surprenante une composition satisfaisant ce besoin, qui comprend du peroxyde de benzoyle dispersé, libre ou encapsulé, au moins un rétinol et un gélifiant pH-indépendant ayant une bonne stabilité physique, c'est-à-dire ne présentant pas de chute de viscosité dans le temps et à des températures comprises entre 4 et 40°C, et maintenant une bonne stabilité chimique des deux actifs (peroxyde de benzoyle et rétinol), c'est-à-dire qu'on ne constate pas de dégradation des actifs dans le temps et à des températures comprises entre 4 et 40°C.

La Demanderesse a également découvert de manière surprenante que l'on pouvait obtenir une parfaite dispersion des principes actifs en suivant un procédé de préparation particulier. Ce procédé de préparation réalisé à froid permet d'obtenir une granulométrie

optimale et une dispersion homogène des deux actifs dans la composition, tout en garantissant la stabilité physique du produit.

5 L'invention se rapporte donc à une composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinol, du peroxyde de benzoyl dispersé et au moins un gélifiant pH-indépendant.

La composition selon l'invention est de préférence sous la forme d'un gel aqueux.

10 On entend par gel aqueux, une composition contenant, dans une phase aqueuse, une masse visco-élastique formée à partir de suspensions colloïdales (gélifiant).

Par gélifiant pH indépendant, on entend un gélifiant capable de conférer une viscosité suffisante à la composition pour maintenir en suspension le rétinol et le peroxyde de benzoyl, même sous l'influence d'une variation de pH due au relargage d'acide benzoïque par le peroxyde de benzoyl.

A titre d'exemple non limitatif, on peut citer les gélifiants de la famille des polyacrylamides tels que le mélange Sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère / isohexadécane / polysorbate 80 vendu sous le nom Simulgel 600 par la société Seppic, le mélange polyacrylamide / isoparaffine C13-14 / laureth-7 comme, par exemple, celui vendu sous le nom de Sepigel 305 par la société Seppic, la famille des polymères acryliques couplés à des chaînes hydrophobes tel que le PEG-150/decyl/SMDI copolymère vendu sous le nom de Aculyn 44 (polycondensat comprenant au moins comme éléments, un polyéthylène glycol à 150 ou 180 moles d'oxyde d'éthylène, de l'alcool décylique et du méthylène bis(4-cyclohexylisocyanate) (SMDI), à 35% en poids dans un mélange de propylène glycol (39%) et d'eau (26%)), la famille des amidons modifiés tels que l'amidon de pomme de terre modifié vendu sous le nom de Structure Solanace ou bien leurs mélanges.

30

Les gélifiants préférés sont issus de la famille des polyacrylamides tel que le Simulgel 600 ou le Sepigel 305 ou leurs mélanges.

Le gélifiant tel que décrit ci-dessus peut être utilisé aux concentrations préférentielles allant de 0,1 à 15 % et, plus préférentiellement, allant de 0,5 à 5 %.

35

La composition selon l'invention contient au moins un rétinoïde.

Par rétinoïde, on entend tout composé se liant aux récepteurs RAR et/ou RXR.

- 5 Préférentiellement, le rétinoïde est un composé choisi dans la famille des rétinoïdes benzonaphtaléniques tels que décrits dans la demande de brevet EP 0 199 636. En particulier, on préférera l'adapalène ainsi que ses précurseurs et/ou dérivés.

- Par précurseurs de rétinoïdes, on entend leurs précurseurs biologiques immédiats ou  
10 substrats, ainsi que leurs précurseurs chimiques.

Par dérivés des rétinoïdes, on entend aussi bien leurs dérivés métaboliques que leurs dérivés chimiques.

- 15 D'autres rétinoïdes peuvent être choisis parmi ceux décrits dans les brevets ou demandes de brevet suivants : US 4,666,941, US 4,581,380, EP 0 210 929, EP 0 232 199, EP 0 260 162, EP 0 292 348, EP 0 325 540, EP 0 359 621, EP 0 409 728, EP 0 409 740, EP 0 552 282, EP 0 584 191, EP 0 514 264, EP 0 514 269, EP 0 661 260, EP 0 661 258, EP 0 658 553, EP 0 679 628, EP 0 679 631, EP 0 679 630, EP 0 708 100, EP 0 709 382,  
20 EP 0 722 928, EP 0 728 739, EP 0 732 328, EP 0 740 937, EP 0 776 885, EP 0 776 881, EP 0 823 903, EP 0 832 057, EP 0 832 081, EP 0 816 352, EP 0 826 657, EP 0 874 626, EP 0 934 295, EP 0 915 823, EP 0 882 033, EP 0 850 909, EP 0 879 814, EP 0 952 974, EP 0 905 118, EP 0 947 496, WO98/56783, WO99/10322, WO99/50239, WO99/65872.

- 25 Bien entendu, la quantité des deux agents actifs, peroxyde de benzoyle et rétinoïde, dans la composition selon l'invention dépendra de l'association choisie et donc particulièrement du rétinoïde considéré et de la qualité du traitement désiré.

- Les concentrations en rétinoïde préférées sont comprises entre 0,0001 et 20 % en poids  
30 par rapport au poids total de la composition.

- Le peroxyde de benzoyle pourra aussi bien être utilisé sous la forme libre ou bien sous une forme encapsulée sous forme adsorbée sur, ou absorbée dans, tout support poreux. Il peut s'agir par exemple de peroxyde de benzoyle encapsulé dans un système  
35 polymérique constitué de microsphères poreuses, comme par exemple des microéponges

vendues sous le nom de Microsponges P009A Benzoyl peroxyde par la société Advanced Polymer System.

5 Pour donner un ordre de grandeur, la composition selon l'invention comprend avantageusement entre 0,0001 et 20 % en poids de peroxyde de benzoyl et entre 0,0001 et 20 % en poids de rétinol par rapport au poids total de la composition, et de préférence, respectivement, entre 0,025 et 10 % en poids de peroxyde de benzoyl et entre 0,001 et 10 % en poids de rétinol par rapport au poids total de la composition.

10 Par exemple, dans les compositions pour le traitement de l'acné, le peroxyde de benzoyl est utilisé, de préférence, à des concentrations allant de 2 à 10 % en poids et plus particulièrement de 2,5 à 5 % en poids par rapport au poids total de la composition. Le rétinol est quant à lui utilisé dans ce type de composition à des concentrations allant généralement de 0,05 à 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.

15 De façon avantageuse, la granulométrie du rétinol et du peroxyde de benzoyl est telle qu'au moins 80% en nombre des particules, et de préférence au moins 90% en nombre des particules, ont un diamètre inférieur à 25  $\mu\text{m}$  et au moins 99% en nombre des particules ont un diamètre inférieur à 100  $\mu\text{m}$ .

20 Selon l'invention, d'une manière avantageuse, le gel contenant le peroxyde de benzoyl et un rétinol comprend au moins de l'eau et peut également comprendre un agent propénérant et/ou un tensioactif liquide mouillant.

25 Les compositions de l'invention peuvent contenir un ou plusieurs agents propénérants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 20 % et plus préférentiellement allant de 2 à 6 % en poids par rapport au poids total de la composition. Ils doivent être généralement non solubilisants des actifs au pourcentage utilisé, ne pas provoquer de réactions exothermiques néfastes pour le peroxyde de benzoyl, aider à la bonne  
30 dispersion des actifs et avoir des propriétés anti-mousse. Parmi les agents propénérants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés tels que le propylène glycol, le dipropylène glycol, le propylène glycol dipélagonate, le lauroglycol, l'éthoxydiglycol.

35 L'agent propénérant particulièrement préféré est le propylène glycol.



Avantageusement, les compositions selon l'invention peuvent contenir également un ou plusieurs agents tensioactifs liquides mouillants dans des concentrations préférentielles allant de 0 à 10 % et plus préférentiellement allant de 0,1 à 2 %. Le pouvoir mouillant est la tendance d'un liquide à s'étaler sur une surface.

5 De préférence, il s'agit de tensioactifs ayant une HLB (Hydrophilic Lipophilic Balance) de 7 à 9, ou bien des tensioactifs non ioniques de type copolymères polyoxyéthylénés et/ou polyoxypropylénés. Ils doivent être liquides de manière à s'incorporer aisément dans la composition sans qu'il soit nécessaire de la chauffer.

10 Parmi les agents mouillants, on utilise préférentiellement, sans que cette liste soit limitative, des composés de la famille des Poloxamers et plus particulièrement le Poloxamer 124 et/ou le Poloxamer 182.

L'agent tensioactif liquide mouillant particulièrement préféré est le Poloxamer 124.

15

La composition peut comprendre en outre tout additif usuellement utilisé dans le domaine cosmétique ou pharmaceutique, tel que des séquestrants, des antioxydants, des filtres solaires, des conservateurs, des charges, des électrolytes, des humectants, des colorants, de bases ou d'acides usuels, minéraux ou organiques, des parfums, des huiles  
20 essentielles, des actifs cosmétiques, des hydratants, des vitamines, des acides gras essentiels, des sphingolipides, des composés auto-bronzants tels que la DHA, des agents apaisants et protecteurs de la peau tels que l'allantoïne. Bien entendu l'homme du métier veillera à choisir ce ou ces éventuels composés complémentaires, et/ou leur quantité, de manière telle que les propriétés avantageuses de la composition selon l'invention ne  
25 soient pas, ou substantiellement pas, altérées.

Ces additifs peuvent être présents dans la composition à raison de 0 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

30 On peut citer comme exemple d'agents séquestrants, l'acide éthylènediamine tétracétique (EDTA), ainsi que ses dérivés ou ses sels, la dihydroxyéthylglycine, l'acide citrique, l'acide tartrique, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples de conservateurs le chlorure de benzalkonium, le  
35 phénoxyéthanol, l'alcool benzylique, la diazolidinylurée, les parabens, ou leurs mélanges.

On peut citer comme exemples d'agents humectants, la glycérine et le sorbitol.

- En particulier, l'invention concerne également une composition pharmaceutique ou cosmétique pour application topique sur la peau, les phanères ou les muqueuses, sous
- 5 forme d'un gel aqueux, caractérisée en ce qu'elle contient, dans un milieu physiologiquement acceptable et compatible avec l'application topique sur la peau, les phanères ou les muqueuses, une phase active comprenant (exprimé en pourcentage en poids) :
- 0 à 90 %, préférentiellement 5 à 25 %, notamment 10 à 20 %, d'eau ;
  - 10 - 0 à 10 %, préférentiellement 0 à 2 %, notamment 0 à 0,5 %, de tensioactif liquide mouillant ;
  - 0 à 20 %, préférentiellement 0 à 10 %, notamment 2 à 5 %, de propénétrant ;
  - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,025 à 10 %, de peroxyde de benzoyle ;
  - 0,0001 à 20 %, préférentiellement 0,001 à 10 %, de rétinol ;
  - 15 - et une phase aqueuse comprenant un gélifiant pH-indépendant, et de l'eau.

La phase aqueuse de l'émulsion selon l'invention peut comprendre de l'eau, une eau florale telle que l'eau de bleuet, ou une eau thermale ou minérale naturelle, par exemple choisie parmi l'eau de Vittel, les eaux du bassin de Vichy, l'eau d'Uriage, l'eau de la

20 Roche Posay, l'eau de la Bourboule, l'eau d'Enghien-les-Bains, l'eau de Saint Gervais-les-Bains, l'eau de Nérès-les-Bains, l'eau d'Allevard-les-Bains, l'eau de Digne, l'eau de Maizières, l'eau de Neyrac-les-Bains, l'eau de Lons-le-Saunier, les Eaux Bonnes, l'eau de Rochefort, l'eau de Saint Christau, l'eau des Fumades et l'eau de Tercis-les-bains, l'eau d'Avène ou l'eau d'Aix les Bains.

25

Ladite phase aqueuse peut être présente à une teneur comprise entre 10 et 90 % en poids par rapport au poids total de la composition, de préférence comprise entre 20 et 80 % en poids.

- 30 Une composition préférée selon l'invention comprend dans l'eau :
- 2,50 % de peroxyde de benzoyle,
  - 0,10 % d'adapalène,
  - 0,10 % d'EDTA disodique,
  - 4,00 % de glycérine,
  - 35 - 4,00 % de propylène glycol,
  - 0,05 % de docusate de sodium,

- 0,20 % de Poloxamer 124,
- 4,00 % de sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère & isohexadécane & polysorbate 80,
- qs pH 5 d'hydroxyde de sodium.

5

La présente invention a aussi pour objet la composition telle que décrite précédemment à titre de médicament.

10 L'invention se rapporte également à l'utilisation de la nouvelle composition telle que décrite précédemment en cosmétique et en dermatologie.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'une composition de type gel aqueux comprenant l'élaboration d'une phase active, d'une phase aqueuse, et d'une phase de gélification, à température ambiante (TA), c'est à dire entre 20 et 25°C, et  
15 comprenant successivement les étapes suivantes :

- a) la préparation d'une phase aqueuse comprenant de l'eau et éventuellement un chélatant et/ou un propénétransant et/ou un humectant ;
- b) la préparation d'une phase active comprenant le mélange dans l'eau du rétinol, du peroxyde de benzoyl et, éventuellement, d'un tensioactif liquide mouillant et/ou d'un  
20 propénétransant sous agitation ;
- c) l'introduction de la phase active dans la phase aqueuse, sous agitation ; et
- d) l'introduction du gélifiant sous agitation dans le mélange issu de l'étape c).

Dans une variante de réalisation, le procédé de préparation de la composition de gel aqueux comprenant l'élaboration d'une phase active, d'une phase aqueuse, et d'une  
25 phase de gélification, à température ambiante comprend successivement les étapes suivantes :

- a) la préparation d'une phase aqueuse comprenant de l'eau et éventuellement un chélatant et/ou un propénétransant et/ou un humectant ;
- 30 b) la préparation de deux actives, l'une comprenant le mélange dans l'eau du rétinol, l'autre comprenant le mélange dans l'eau du peroxyde de benzoyl et, éventuellement, d'un tensioactif liquide mouillant et/ou d'un propénétransant sous agitation ;
- c) l'introduction des phases actives dans la phase aqueuse, sous agitation ; et
- d) l'introduction du gélifiant sous agitation dans le mélange issu de l'étape c).

35

- La préparation du gel aqueux suivant l'un de ces procédés opératoires s'est avéré apporter beaucoup d'avantages par rapport à la préparation d'autres gels aqueux déjà connus, notamment car elle est plus simple et que l'incorporation du gélifiant à la fin du procédé permet d'obtenir une meilleure dispersion des particules par emprisonnement,
- 5 ces gels peuvent également être filmogènes donc limiter la perspiration. Au moins 80 % en nombre des particules et de préférence au moins 90 % en nombre des particules ont un diamètre inférieur à 25  $\mu\text{m}$  et au moins 99 % en nombre des particules ont un diamètre inférieur à 100  $\mu\text{m}$  dans la composition.
- 10 De part l'activité kératolytique, bactéricide et anti-inflammatoire du peroxyde de benzoyle et l'activité marquée des rétinoïdes dans les domaines de la différenciation et de la prolifération cellulaire, les compositions de l'invention conviennent particulièrement bien dans les domaines thérapeutiques suivants :
- 1) pour traiter les affections dermatologiques liées à un désordre de la kératinisation portant sur la différenciation et sur la prolifération notamment pour traiter les acnés
- 15 vulgaires, comédoniennes, polymorphes, rosacées, les acnés nodulokystiques, conglobata, les acnés séniles, les acnés secondaires telles que l'acné solaire, médicamenteuse ou professionnelle, l'hydradenite suppurative,
- 2) pour traiter d'autres types de troubles de la kératinisation, notamment les ichtyoses, les
- 20 états ichtyosiformes, la maladie de Darrier, les kératodermies palmoplantaires, les leucoplasies et les états leucoplasiformes, le lichen cutané ou muqueux (buccal),
- 3) pour traiter d'autres affections dermatologiques liées à un trouble de la kératinisation avec une composante inflammatoire et/ou immuno-allergique et notamment toutes les formes de psoriasis qu'il soit cutané, muqueux ou unguéal, et même le rhumatisme
- 25 psoriatique, ou encore l'atopie cutanée, telle que l'eczéma ou l'atopie respiratoire ou encore l'hypertrophie gingivale ; les composés peuvent également être utilisés dans certaines affections inflammatoires ne présentant pas de trouble de la kératinisation telles que les folliculites,
- 4) pour traiter toutes les proliférations dermiques ou épidermiques qu'elles soient
- 30 bénignes ou malignes, qu'elles soient ou non d'origine virale telles que verrues vulgaires, les verrues planes, le molluscum contagiosum, et l'épidermodysplasie verruciforme, les papillomatoses orales ou florides et les proliférations pouvant être induites par les ultra-violets notamment dans le cas des kératoses actiniques,
- 5) pour réparer ou lutter contre le vieillissement de la peau, qu'il soit photo-induit ou
- 35 chronologique, ou pour réduire les pigmentations, ou toutes pathologies associées au vieillissement chronologique ou actinique,

6) pour traiter de manière préventive ou curative les troubles de la cicatrisation, les ulcères cutanés, pour prévenir ou pour réparer les vergetures, ou encore pour favoriser la cicatrisation,

5 7) pour lutter contre les troubles de la fonction sébacée tels que l'hyperséborrhée de l'acné ou la séborrhée simple,

8) dans le traitement de toute affection d'origine fongique au niveau cutané tel que le tinea pedis et le tinea versicolor,

9) dans le traitement d'affections dermatologiques à composante immunologique,

10 10) dans le traitement de désordres cutanés dus à une exposition aux rayonnements U.V., et

11) dans le traitement d'affections dermatologiques liées à une inflammation ou une infection des tissus environnants le follicule pileux, notamment dues à une colonisation ou infection microbienne notamment l'impétigo, la dermite séborrhéique, la folliculite, le sycosis barbae ou impliquant tout autre agent bactérien ou fongique.

15 Les compositions selon l'invention sont particulièrement adaptées au traitement, de manière préventive ou curative, des acnés vulgaires.

20 Un objet de l'invention se rapporte également à la fabrication de préparation pharmaceutique destinée à la prévention ou au traitement des affections dermatologiques liées à des désordres de la différenciation et/ou de la prolifération cellulaire et/ou de la kératinisation, ainsi qu'à la fabrication de préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les acnés vulgaires.

25 Les compositions selon l'invention trouvent également une application dans le domaine cosmétique, en particulier pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour la repousse des cheveux, l'anti-chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, pour prévenir et/ou pour lutter contre le  
30 vieillissement photo-induit ou chronologique.

Les compositions selon l'invention trouvent aussi une application dans l'hygiène corporelle et capillaire.

35 La présente invention se rapporte ainsi également à l'utilisation cosmétique d'une composition selon l'invention pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour

faire repousser les cheveux ou éviter leur chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, ou pour prévenir et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

5

Les exemples de formulations ci-dessous permettent d'illustrer les compositions selon l'invention, sans toutefois en limiter la portée. Des exemples de procédés de préparation des compositions selon l'invention, mentionnés à titre non limitatif, ainsi que des exemples illustrant la stabilité physique et chimique des compositions, sont également décrits.

10

### **I. EXEMPLES DE FORMULATIONS**

Dans les compositions ci-après (exemples 1 à 5) les proportions des différents constituants sont exprimés en pourcentage en poids par rapport au poids total de la composition.

15

#### **Exemple 1 :**

Phase	Composants	%
<b>active</b>	PEROXYDE DE BENZOYLE	5.00%
	ADAPALENE	0.10%
	DIPROPYLENE GLYCOL	4.00%
	EAU PURIFIEE	10%
	POLOXAMER 182	0.20%
<b>aqueuse</b>	EAU PURIFIEE	QS 100%
	SILICA	0.02%
	GLYCEROL	2.00%
	MICROSPONGES	4.00%
<b>gélifiant</b>	POLYACRYLAMIDE (and) C13-14 ISOPARAFFIN (and) LAURETH-7	3.50%

20

#### **Ex mpl 2 :**

Phase	Composants	%
active	PEROXYDE DE BENZOYLE	5%
	ADAPALENE	0.10%
	EAU PURIFIEE	10.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	POLOXAMER 124	0.20%
aqueuse	EAU PURIFIEE	QS 100%
	E.D.T.A DISODIQUE	0.10 %
	GLYCEROL	4.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	DOCUSATE DE SODIUM	0.05%
gélifiant	SODIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE COPOLYMER & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	4.00%

**Exemple 3 :**

Phase	Composants	%
active	PEROXYDE DE BENZOYLE	2.50%
	ADAPALENE	0.10%
	EAU PURIFIEE	10.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	POLOXAMER 124	0.20%
aqueuse	EAU PURIFIEE	QS 100%
	E.D.T.A DISODIQUE	0.10 %
	GLYCERINE	4.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	DOCUSATE DE SODIUM	0.05%
gélifiant	SODIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE COPOLYMER & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	4.00%
Ajusteur de pH	HYDROXYDE DE SODIUM	QS PH 5.00

**Ex mpl 4 :**

<b>Phas</b>	<b>Composants</b>	<b>%</b>
<b>active</b>	PEROXYDE DE BENZOYLE	5.00%
	ADAPALENE	0.10%
	EAU PURIFEE	10.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	POLOXAMER 124	0.20%
<b>aqueuse</b>	EAU PURIFIEE	<b>QS 100%</b>
	E.D.T.A DISODIQUE	0.10 %
	GLYCERINE	4.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	SODIUM C14-16 OLEFIN SULFONATE	0.05%
<b>gélifiant</b>	PEG-150/decyl/SMDI copolymer	3.50%

**Exemple 5 :**

5

<b>Phase</b>	<b>Composants</b>	<b>%</b>
<b>Active 1</b>	PEROXYDE DE BENZOYLE	2.50%
	EAU PURIFEE	20.00%
	PROPYLENE GLYCOL	1.00%
	POLOXAMER 124	0.10%
<b>Phase Active 2</b>	ADAPALENE	0.10%
	PROPYLENE GLYCOL	1.00%
	POLOXAMER 124	0.10%
<b>aqueuse</b>	EAU PURIFIEE	<b>QS 100%</b>
	E.D.T.A DISODIQUE	0.10 %
	GLYCERINE	4.00%
	PROPYLENE GLYCOL	2.00%
	DOCUSATE DE SODIUM	0.05%
<b>gélifiant</b>	SODIUM ACRYLOYLDIMETHYLTAURATE COPOLYMER & ISOHEXADECANE & POLYSORBATE 80	4.00%
<b>Ajusteur de pH</b>	HYDROXYDE DE SODIUM	QS PH 5.00



## **II. EXEMPLES DE PROCEDE DE PREPARATION**

### **Exempl 6 :**

5

Les exemples de procédé de préparation sont proposés à titre non limitatif.

Il s'agit de la préparation de la composition objet de l'exemple 3 :

MODE OPERATOIRE	PARAMETRES
<p>Dans le bécher (Phase 1) introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eau Purifiée</li> <li>- E.D.T.A Disodique</li> <li>- Glycérine</li> </ul>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Rayneri</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGITATION : 350 tr/min</p> <p>TEMPS : 10 min</p>
<p>Dans un bécher annexe introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propylène Glycol</li> <li>- Docusate De Sodium</li> </ul> <p>Mettre sous agitation magnétique jusqu'à parfaite solubilisation du docusate de sodium</p>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Plaque d'agitation</p> <p>PALE : Barreau magnétique</p> <p>TURBINE : N.A</p> <p>TEMPS : 45 min</p>
<p>Phase active : Dans un bécher annexe de taille adaptée introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propylène Glycol (PG)</li> <li>- Poloxamer 124</li> <li>- Eau Purifiée</li> <li>- Peroxyde de benzoyle</li> <li>- Adapalene</li> </ul> <p>Mettre sous agitation Polytron jusqu'à parfaite dispersion des actifs, dans un bain marie d'eau froide pour éviter la surchauffe des actifs.</p>	<p>T° : TA + Bain marie d'eau froide</p> <p>AGITATEUR : Disperseur</p> <p>PALE : Polytron</p> <p>AGITATION : 9000 tr/min</p> <p>TEMPS : 30 min</p>
<p>Lorsque le mélange Docusate De Sodium + PG est parfaitement solubilisé l'incorporer dans la phase 1.</p> <p>Puis ajouter la phase active</p> <p>Sous agitation Rayneri jusqu'à obtention d'un mélange homogène.</p>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Rayneri</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGIATION : 400-500 tr/min</p> <p>TEMPS : 20 min</p>
<p>Ajouter en final :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Simulgel 600</li> </ul> <p>Sous agitation Rayneri le temps nécessaire à une bonne homogénéité du produit fini.</p>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Rayneri</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGITATION : 1000-1200 tr/mn</p> <p>TEMPS : 25 min</p>

Neutralisation : Ajuster le pH qs 5.00+/-0.3 avec : Hydroxyde de sodium à 10%	T° : TA °c AGITATEUR : Rayneri PALE : Défloculeuse AGITATION : 1000-1200 tr/mn TEMPS : 25 min
--	---

Il s'agit de la préparation de la composition objet de l'exemple 5 :

MODE OPERATOIRE	PARAMETRES
<p>Dans le bécher introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Eau Purifiée</li> <li>- E.D.T.A Disodique</li> <li>- Docusate De Sodium</li> <li>- Propylène Glycol</li> </ul> <p>Mettre sous agitation magnétique jusqu'à parfaite solubilisation du docusate de sodium</p>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Rayneri</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGITATION : 350 tr/min</p> <p>TEMPS : 50 min</p>
<p>Puis introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycérine</li> </ul>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Plaque d'agitation</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGITATION : 350 tr/min</p> <p>TEMPS : 5 min</p>
<p>Phase active 1: Dans un bécher annexe de taille adaptée introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propylène Glycol (PG)</li> <li>- Poloxamer 124</li> <li>- Eau Purifiée</li> <li>- Peroxyde de benzoyle</li> </ul> <p>Mettre sous agitation jusqu'à parfaite dispersion de l'actif, dans un bain marie d'eau froide pour éviter la surchauffe.</p>	<p>T° : TA + Bain marie d'eau froide</p> <p>PALE : Ultra-Turrax</p> <p>AGITATION : 13500 tr/min</p> <p>TEMPS : 30 min</p>
<p>Phase active 2: Dans un bécher annexe de taille adaptée introduire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Propylène Glycol (PG)</li> <li>- Poloxamer 124</li> <li>- Adapalene.</li> </ul>	<p>T° : TA + Bain marie d'eau froide</p> <p>PALE : Ultra- Turrax</p> <p>AGITATION : 9500 tr/min</p> <p>TEMPS : 15 min</p>
<p>Incorporer la Phase active 2 dans la phase aqueuse. Puis ajouter la phase active 1. Sous agitation Rayneri jusqu'à l'obtention d'un mélange homogène.</p>	<p>T° : TA °c</p> <p>AGITATEUR : Rayneri</p> <p>PALE : Défloculeuse</p> <p>AGIATION : 300 tr/min</p> <p>TEMPS : 20 min</p>

Ajouter en final : - Simulgel 600 Sous agitation Rayneri le temps nécessaire à une bonne homogénéité du produit fini.	T° : TA °c AGITATEUR : Rayneri PALE : Défloculeuse AGITATION : 680 tr/mn TEMPS : 35 min
Neutralisation : Ajuster le pH qs 5.00+/-0.3 avec : Hydroxyde de sodium à 10%	T° : TA °c AGITATEUR : Rayneri PALE : Défloculeuse AGITATION : 680 tr/mn TEMPS : 25 min

### III. ETUDE DE LA STABILITE

#### 5 **Exemple 6 : Stabilité physique de la composition par la mesure du seuil d'écoulement (en Pa.s<sup>-1</sup>)**

Les essais effectués sont des mesures de viscosité permettant de tracer des courbes appelées rhéogrammes, qui permettent à un gradient de vitesse donnée  $\dot{\gamma}$ , de mesurer une contrainte de cisaillement  $\tau$ , et à une contrainte de cisaillement donné  $\tau$ , de mesurer un gradient de vitesse  $\dot{\gamma}$  ("Initiation à la rhéologie" Gouaraze – Grossiord 1991; "La viscosité et sa mesure dans les pharmacopées"; L. Molle, Journal Pharma Belg. 1975, 30, 5-6, 597-619).

15 Par seuil d'écoulement, on entend la force nécessaire (contrainte de cisaillement minimum) pour vaincre les forces de cohésion de type Van der Waals et provoquer l'écoulement.

20 Le seuil d'écoulement (yield value  $\tau_0$ ) est extrapolé soit visuellement (ordonnée à l'origine des rhéogrammes) soit par le calcul (application de modèles mathématiques).

Composition des gels utilisés :

**Gel aqueux à base de carbomer**

Constituants	%
EAU PURIFIEE	QS 100%
E.D.T.A DISODIQUE	0.10
DOCUSATE DE SODIUM	0.05
SILICE (AEROSIL 200)	0.02
CARBONER (CARBOPOL 980)	0.85
GLYCERINE	4.00
PROPYLENE GLYCOL	4.00
POLOXAMER 124	0.20
MICROEPONGES DE PEROXYDE DE BENZOYL	QS 2.5% BPO
ADAPALENE	0.10
SOUDE à 10%	2.00 qs pH 5

5

**Gel aqueux à base d'hydroxypropylcellulose**

Constituants	%
EAU PURIFIEE	QS 100%
E.D.T.A DISODIQUE	0.10
SILICE (AEROSIL 200)	0.02
GLYCERINE	4.00
ARGILE (VEEGUM K)	2.00
GOMME DE XANTHANE (KELTROL T)	0.50
HYDROXYPROPYLCELLULOSE (NATROSOL HHX)	1.50
PROPYLENE GLYCOL	4.00
DOCUSATE DE SODIUM	0.05
POLOXAMER 124	0.20
MICROEPONGES DE PEROXYDE DE BENZOYL	QS 2.5% BPO
ADAPALENE	0.10

	Exemple 2 selon l'invention		Gel aqueux à base de Carbomer		Gel aqueux à base d'hydroxypropyl cellulose et d'aluminium magnésium silicate	
Température	TA	T40°C	TA	T40°C	TA	T40°C
T initial	137	/	111	/	170	
T 1mois	139	137	135	111	183	93
T 2mois	147	121	/	/	158	65
T 3mois	149	127	100	76	147	34

TA: Température ambiante

T40°C: stockage à 40°C

- Le seuil d'écoulement de la composition selon l'invention est stable dans le temps et à température, contrairement aux deux autres exemples de gel aqueux dont la viscosité chute rapidement dans le temps aussi bien à température ambiante qu'à 40°C. Ces résultats démontrent une très bonne stabilité physique de la composition selon l'invention dans le temps contrairement aux compositions classiques de gels aqueux.

10

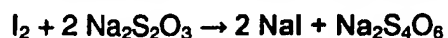
**Exemple 7 : Stabilité du peroxyde de benzoyle au cours du temps et en fonction de la température de stockage par la mesure de la quantité de peroxyde de benzoyle dans la composition (en pourcentage)**

- 15 Les pourcentages en peroxyde de benzoyle (BPO) présentés dans le tableau ci-dessous ont été obtenus par la mesure de la concentration en peroxyde de benzoyle par iodométrie.

La quantité appropriée de composition est dissoute tout d'abord dans de l'eau purifiée puis dans de l'acétonitrile, et soumise à l'action d'une solution de iodure de potassium.

- 20 Quand l'iodure de potassium est ajouté, il se produit un changement de couleur du blanc au marron indiquant la présence du peroxyde de benzoyle dans la composition.

L'iode libéré est titré utilisant une solution à 0.1N de thiosulfate de sodium :



Les pourcentages de peroxyde de benzoyle inscrits dans le tableau ci-dessous correspondent au pourcentage de peroxyde de benzoyle mesuré dans le produit par rapport à la quantité théorique introduite.

	Exemple 2 selon l'invention		Gel aqueux à base de Carbomer		Gel aqueux à base d'hydroxypropyl cellulose et d'aluminium magnésium silicate	
Température	TA	T40°C	TA	T40°C	TA	T40°C
% BPO à T initial	100	/	94.3	/	101.7	
% BPO à T1mois	Non réalisé	102.5	95.7	90.3	/	94.9
% BPO à T2mois	Non réalisé	99.1	94.3	85.5	/	87.3
% BPO à T3mois	102.4	100.3	94	78.3	99.7	85.8

5

Dans la composition de l'exemple 2, le pourcentage de peroxyde de benzoyle dans le temps reste stable et équivalent à 100% aussi bien à température ambiante qu'à 40°C. Le peroxyde de benzoyle présent dans les deux autres exemples de gels aqueux de l'art antérieur se dégrade de façon significative dans le temps. Au bout de 3 mois, on peut observer une perte allant jusqu'à 6% à température ambiante et d'au moins 14% de peroxyde de benzoyle à T40°C.

10

Ces résultats démontrent que les compositions selon l'invention permettent une très bonne stabilité du peroxyde de benzoyle dans le temps et même à 40°C contrairement aux compositions classiques.

15

### **Revendications**

1. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un rétinol, du peroxyde de benzoyl dispersé et au moins un gélifiant pH-indépendant.  
5
2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,1 à 15 % de gélifiant pH-indépendant.
3. Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée en ce que le gélifiant  
10 pH-indépendant est un polyacrylamide.
4. Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,0001 et 20 % de rétinol.
- 15 5. Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce que le rétinol est l'adapalène.
6. Composition selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0,0001 et 20 % de peroxyde de benzoyl.  
20
7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que le peroxyde de benzoyl est encapsulé ou libre.
8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en  
25 ce qu'elle contient un agent propénétrant.
9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0 et 20 % d'agent propénétrant.
- 30 10. Composition selon la revendication 8 ou 9, caractérisée en ce que l'agent propénétrant est le propylène glycol.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient un tensioactif liquide mouillant.  
35

12. Composition selon la revendication 1 à 10, caractérisée en ce qu'elle contient entre 0 et 10 % de tensioactif liquide mouillant.

13. Composition selon la revendication 11 ou 12, caractérisée en ce que le tensioactif liquide mouillant est un poloxamer.

14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend dans l'eau :

- 2,50 % de peroxyde de benzoyle,
- 10 - 0,10 % d'adapalene,
- 0,10 % d'EDTA disodique,
- 4,00 % de glycérine,
- 4,00 % de propylène glycol,
- 0,05 % de docusate de sodium,
- 15 - 0,20 % de Poloxamer 124,
- 4,00 % de sodium acryloyldiméthyltaurate copolymère & isohexadécane & polysorbate 80,
- qs pH 5 d'hydroxyde de sodium.

20 15. Composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 14 à titre de médicament.

16. Procédé de préparation de la composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il comprend successivement les étapes suivantes réalisées à température ambiante :

- a) la préparation d'une phase aqueuse comprenant de l'eau et éventuellement un chélatant et/ou un propénétransant et/ou un humectant ;
- b) la préparation d'une phase active comprenant le mélange dans l'eau du rétinol, du peroxyde de benzoyle et, éventuellement, d'un tensioactif liquide mouillant et/ou d'un propénétransant sous agitation ;
- 30 c) l'introduction de la phase active dans la phase aqueuse, sous agitation ; et
- d) l'introduction du gélifiant sous agitation dans le mélange issu de l'étape c).

17. Procédé de préparation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce qu'il comprend successivement les étapes suivantes réalisées à température ambiante :



- a) la préparation d'une phase aqueuse comprenant de l'eau et éventuellement un chélatant et/ou un propénétrant et/ou un humectant ;
- b) la préparation de deux actives, l'une comprenant le mélange dans l'eau du rétinol, l'autre comprenant le mélange dans l'eau du peroxyde de benzoyle et, éventuellement, d'un tensioactif liquide mouillant et/ou d'un propénétrant sous agitation ;
- c) l'introduction des phases actives dans la phase aqueuse, sous agitation ; et
- d) l'introduction du gélifiant sous agitation dans le mélange issu de l'étape c).

18. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 15 pour la fabrication d'une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les affections dermatologiques liées à des désordres de la différenciation et/ou la prolifération cellulaire et/ou de la kératinisation.

19. Utilisation d'une composition selon l'une quelconque des revendications de 1 à 15 pour fabriquer une préparation pharmaceutique destinée à prévenir ou à traiter les acnés vulgaires.

20. Utilisation cosmétique d'une composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 14 pour le traitement des peaux à tendance acnéique, pour faire repousser les cheveux ou éviter leur chute, pour lutter contre l'aspect gras de la peau ou des cheveux, dans la protection contre les aspects néfastes du soleil ou dans le traitement des peaux physiologiquement sèches, ou pour prévenir et/ou lutter contre le vieillissement photo-induit ou chronologique.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04233

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/07 A61K31/19 A61K31/20 A61P17/00 A61K7/48  
A61K7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	D.CARON E.A.: "Skin tolerance of adapalene 0.1% gel in combination with other topical antiacne treatments" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, vol. 36, no. 6,2, 1997, pages S113-S115, XP000974553 page S113 -page S114 ---	1,4-7, 15,18,19
X	US 4 189 501 A (J.E.FULTON) 19 February 1980 (1980-02-19)  claims 1-3,10,16 --- -/--	1,2, 6-10,15, 18,19

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 March 2003

Date of mailing of the international search report

24/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Peeters, J

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>EP 0 335 115 A (L'OREAL) 4 October 1989 (1989-10-04)</p> <p>claims 1,11,13-17 page 4, line 10-34 example 3</p> <p>---</p>	1,6-11, 13,15, 18-20
X	<p>FR 2 378 523 A (C.GRUPPER) 25 August 1978 (1978-08-25)</p> <p>claims 1,3,5,7-9 page 3, line 15-32 examples 4,20,21</p> <p>---</p>	1,2,4, 6-13,15, 18,19
X	<p>WO 93 07856 A (RICHARDSON-VICKS) 29 April 1993 (1993-04-29) claims 1,4-6,8,9</p> <p>---</p>	1-10,15, 16,18-20
X	<p>B.MARTIN E.A.: "Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation" THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 139, no. S52, 1998, pages 8-11, XP008007635 page 8 page 11</p> <p>---</p>	1,4-7, 15,18,19
X	<p>S.HURWITZ: "The combined effect of vitamin A acid and benzoyl peroxide in the treatment of acne" CUTIS: CUTANEOUS MEDICINE FOR THE PRACTITIONER, vol. 17, no. 3, 1976, pages 585-590, XP008007633 page 585 page 587, column 2 page 589</p> <p>-----</p>	1,4,6,7, 15,18,19

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 02/04233

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4189501	A	19-02-1980	US 4350681 A	21-09-1982
			US 4361584 A	30-11-1982
EP 335115	A	04-10-1989	FR 2628319 A1	15-09-1989
			AT 69162 T	15-11-1991
			CA 1339085 A1	29-07-1997
			DE 68900402 D1	12-12-1991
			EP 0335115 A2	04-10-1989
			JP 1268632 A	26-10-1989
			JP 2689991 B2	10-12-1997
			US 4960772 A	02-10-1990
FR 2378523	A	25-08-1978	FR 2378523 A1	25-08-1978
			BE 876157 A7	03-09-1979
			DE 2802924 A1	27-07-1978
			GB 1594314 A	30-07-1981
WO 9307856	A	29-04-1993	AT 133560 T	15-02-1996
			AU 675210 B2	30-01-1997
			AU 2800092 A	21-05-1993
			BR 9206630 A	25-04-1995
			CA 2119636 A1	29-04-1993
			CN 1072843 A ,B	09-06-1993
			CZ 9400904 A3	13-07-1994
			DE 69208098 D1	14-03-1996
			DE 69208098 T2	08-08-1996
			DK 608353 T3	01-07-1996
			EP 0608353 A1	03-08-1994
			ES 2083197 T3	01-04-1996
			FI 941769 A	15-04-1994
			GR 3018853 T3	31-05-1996
			HK 1007504 A1	16-04-1999
			HU 66957 A2	30-01-1995
			JP 7500593 T	19-01-1995
			KR 244554 B1	01-04-2000
			MX 9205905 A1	01-06-1993
			NO 941318 A	15-06-1994
			NZ 244744 A	26-07-1995
			PT 100962 A ,B	30-11-1993
			SK 43994 A3	05-01-1995
			TR 26721 A	15-05-1995
			WO 9307856 A1	29-04-1993
			US 5707635 A	13-01-1998

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	A61K31/07 A61K7/06	A61K31/19 A61K31/20 A61P17/00 A61K7/48
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, PAJ, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	D.CARON E.A.: "Skin tolerance of adapalene 0.1% gel in combination with other topical antiacne treatments" JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY, vol. 36, no. 6,2, 1997, pages S113-S115, XP000974553 page S113 -page S114 ---	1,4-7, 15,18,19
X	US 4 189 501 A (J.E.FULTON) 19 février 1980 (1980-02-19)  revendications 1-3,10,16 ---	1,2, 6-10,15, 18,19
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  17 mars 2003		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  24/03/2003
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Peeters, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>EP 0 335 115 A (L'OREAL) 4 octobre 1989 (1989-10-04)</p> <p>revendications 1,11,13-17 page 4, ligne 10-34 exemple 3</p> <p>---</p>	1,6-11, 13,15, 18-20
X	<p>FR 2 378 523 A (C.GRUPPER) 25 août 1978 (1978-08-25)</p> <p>revendications 1,3,5,7-9 page 3, ligne 15-32 exemples 4,20,21</p> <p>---</p>	1,2,4, 6-13,15, 18,19
X	<p>WO 93 07856 A (RICHARDSON-VICKS) 29 avril 1993 (1993-04-29) revendications 1,4-6,8,9</p> <p>---</p>	1-10,15, 16,18-20
X	<p>B.MARTIN E.A.: "Chemical stability of adapalene and tretinoin when combined with benzoyl peroxide in presence and in absence of visible light and ultraviolet radiation" THE BRITISH JOURNAL OF DERMATOLOGY, vol. 139, no. S52, 1998, pages 8-11, XP008007635 page 8 page 11</p> <p>---</p>	1,4-7, 15,18,19
X	<p>S.HURWITZ: "The combined effect of vitamin A acid and benzoyl peroxide in the treatment of acne" CUTIS: CUTANEOUS MEDICINE FOR THE PRACTITIONER, vol. 17, no. 3, 1976, pages 585-590, XP008007633 page 585 page 587, colonne 2 page 589</p> <p>-----</p>	1,4,6,7, 15,18,19

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 4189501	A	19-02-1980	US 4350681 A	21-09-1982
			US 4361584 A	30-11-1982
EP 335115	A	04-10-1989	FR 2628319 A1	15-09-1989
			AT 69162 T	15-11-1991
			CA 1339085 A1	29-07-1997
			DE 68900402 D1	12-12-1991
			EP 0335115 A2	04-10-1989
			JP 1268632 A	26-10-1989
			JP 2689991 B2	10-12-1997
			US 4960772 A	02-10-1990
FR 2378523	A	25-08-1978	FR 2378523 A1	25-08-1978
			BE 876157 A7	03-09-1979
			DE 2802924 A1	27-07-1978
			GB 1594314 A	30-07-1981
WO 9307856	A	29-04-1993	AT 133560 T	15-02-1996
			AU 675210 B2	30-01-1997
			AU 2800092 A	21-05-1993
			BR 9206630 A	25-04-1995
			CA 2119636 A1	29-04-1993
			CN 1072843 A ,B	09-06-1993
			CZ 9400904 A3	13-07-1994
			DE 69208098 D1	14-03-1996
			DE 69208098 T2	08-08-1996
			DK 608353 T3	01-07-1996
			EP 0608353 A1	03-08-1994
			ES 2083197 T3	01-04-1996
			FI 941769 A	15-04-1994
			GR 3018853 T3	31-05-1996
			HK 1007504 A1	16-04-1999
			HU 66957 A2	30-01-1995
			JP 7500593 T	19-01-1995
			KR 244554 B1	01-04-2000
			MX 9205905 A1	01-06-1993
			NO 941318 A	15-06-1994
			NZ 244744 A	26-07-1995
			PT 100962 A ,B	30-11-1993
			SK 43994 A3	05-01-1995
			TR 26721 A	15-05-1995
			WO 9307856 A1	29-04-1993
			US 5707635 A	13-01-1998

